

96-055961/06 B03 SANY 94.03.29
 SANKYO CO LTD *JP 07316144-A
 94.03.29 94JP-059038 (95.12.05) C07D 295/12, A61K 31/495, 31/55
 Novel di:phenyl-methyl-piperazine derivs. - useful for treatment of
 hyperlipaemia and atherosclerosis
 C96-018245
 Addnl. Data: 95.03.27 95JP-067249

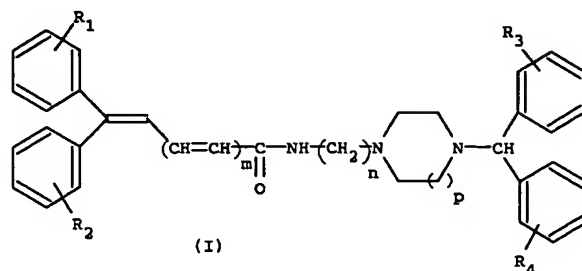
B(7-D11, 14-F6, 14-F7) .2

Diphenylmethylpiperazine derivs. of formula (I) and their salts are new.

R_1, R_2, R_3 and $R_4 = H$, halogen, lower alkyl or lower alkoxy;
 $m = 0-2$;
 $n = 2-4$;
 $p = 1$ or 2 .

USE

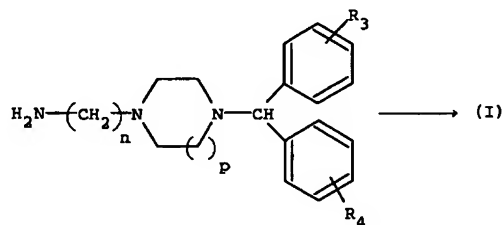
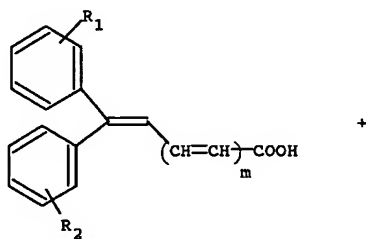
(I) exhibit excellent LDL receptor gene expression improving activity and can be used for the prevention and treatment of hyperlipaemia and atherosclerosis.



JP 07316144-A+

PREPARATION

(I) are prepd. e.g. as follows:



EXAMPLE

0.500g 5,5-diphenyl-2,4-pentadienoic acid, 0.662g 4-bis(4-fluorophenyl)methyl-1-(2-aminoethyl)piperazine, 0.330g diethyl cyanophosphate and 0.200g triethylamine were added to 15 ml THF under ice-cooling and the mixt. was stirred for 1 hr. and then at room temp. for 16 hrs.

The reaction mixt. was poured into ice water and extracted with ethyl acetate. The extract was dried ($MgSO_4$) and evapd. The residue was subjected to silica gel column chromatography to give 0.530g N-

JP 07316144-A+/1

96-055961/06

[2-(4-bis(4-fluorophenyl)methyl-1-piperazinyl)ethyl]-5,5-diphenyl-2,4-pentadienamide, m.pt. 145-149°C. Its hydrochloride had a m.pt. of 220-222°C (dec.). (AF)
 (13pp0097DwgNo.0/0)

JP 07316144-A/2

BEST AVAILABLE COPY

L2 ANSWER 1 OF 1 WPIX COPYRIGHT 2004 THOMSON DERWENT on STN
AN 1996-055961 [06] WPIX
DNC C1996-018245
TI Novel di phenyl-methyl-piperazine derivs. - useful for treatment of
hyperlipaemia and atherosclerosis.
DC B03
PA (SANY) SANKYO CO LTD
CYC 1
PI JP 07316144 A 19951205 (199606)* 13 C07D295-12 <--
ADT JP 07316144 A JP 1995-67249 19950327
PRAI JP 1994-59038 19940329
IC ICM C07D295-12
ICS A61K031-495; A61K031-55
AB JP 07316144 A UPAB: 19960212
Diphenylmethylnpiperazine derivs. of formula (I) and their salts are new.
R1, R2, R3 and R4 = H, halogen, lower alkyl or lower alkoxy; m = 0-2; n =
2-4; p = 1 or 2.
USE - (I) exhibit excellent LDL receptor gene expression improving
activity and can be used for the prevention and treatment of hyperlipaemia
and atherosclerosis.
Dwg.0/0
FS CPI
FA AB; GI; DCN
MC CPI: B07-D11; B14-F06; B14-F07

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-316144

(43) 公開日 平成7年(1995)12月5日

(51) IntCl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 295/12	A			
	Z			
A 6 1 K 31/495	ADN			
31/55	ABX			

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 13 頁)

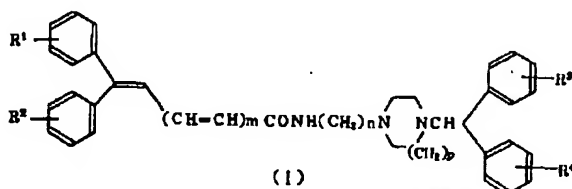
(21) 出願番号	特願平7-67249	(71) 出願人	000001856 三共株式会社 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号
(22) 出願日	平成7年(1995)3月27日	(72) 発明者	福見 宏 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
(31) 優先権主張番号	特願平6-59038	(72) 発明者	下津 秀則 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
(32) 優先日	平6(1994)3月29日	(72) 発明者	古賀 貞一郎 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(74) 代理人	弁理士 大野 彰夫 (外2名)

(54) 【発明の名称】 ジフェニルメチルピペラジン誘導体

(57) 【要約】

【構成】 一般式

【化1】



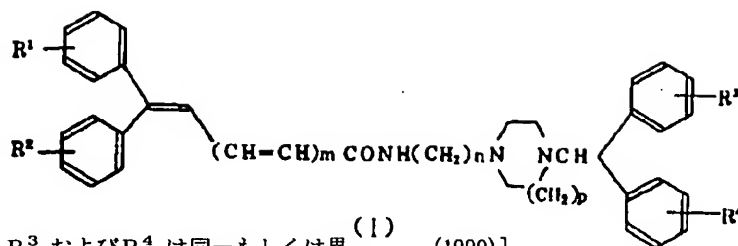
[式中 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基を示し、 m は0乃至2を示し、 n は2乃至4を示し、 p は1乃至2を示す。]を有するジフェニルメチルピペラジン

誘導体に関する。

【効果】本発明の化合物は優れた抗高コレステロール血症作用を有する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式



【式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は同一もしくは異なって水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基を示し、 m は0乃至2を示し、 n は2乃至4を示し、 p は1乃至2を示す。】を有するジフェニルメチルピペラジン誘導体またはその薬理上許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は脂質代謝障害による高コレステロール血症などの高脂血症の治療とアテローム性動脈硬化症の予防に有用な、優れたジフェニルメチルピペラジン誘導体またはその薬理上許容される塩に関する。

【0002】

【従来の技術】 動脈硬化症は、体内におけるコレステロールの蓄積が原因の一つであることが知られている。また、動脈硬化症のほとんどはアテローム性動脈硬化症であり、この疾患ではコレステロールが動脈壁に蓄積してアテローム斑点を作り、この蓄積したコレステロールは、血中に含まれている低密度リポタンパク質（LDL）と呼ばれる粒子に由来しているとされている。従って、血中のLDL濃度が高いほど、アテローム性動脈硬化症は早く進行する。

【0003】 ヒトLDL受容体遺伝子を導入したトランスジェニックマウスが作製され、人為的にLDL受容体遺伝子の発現を上昇させることにより血中のLDLが、著明に低下したと報告されている[Science, 250, 1273

【化1】

(1990)】。

【0004】 血中LDLを低下させる薬剤としては、内因性コレステロールの生合成経路上の律速酵素である3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル コエンザイムAリダクターゼ（3-hydroxy-3-methylglutaryl-Co A reductase）[HMG-CoAリダクターゼ] を特異的に阻害する物質、例えば現在市販されているメバロチン（登録商標、一般名：プラバスタチン ナトリウム）およびメバコール（登録商標、一般名：ロバスタチン）があげられる。この物質は、肝臓におけるコレステロールの生合成を阻害する事によって、間接的にLDL受容体の数の上昇をもたらし、それによって、血中のLDL濃度を低下させる。

【0005】

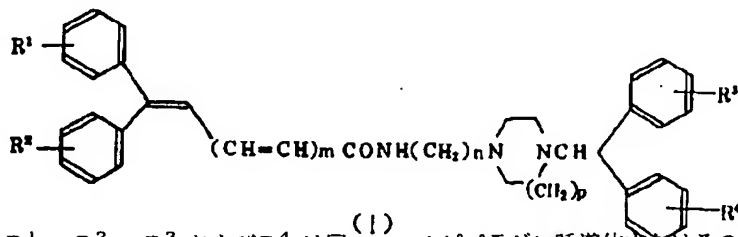
【発明が解決しようとする課題】 本発明者らは、LDL受容体遺伝子の発現を直接亢進させ、血中のLDLを特異的に低下させる作用を有する物質として新規なジフェニルメチルピペラジン誘導体またはその薬理上許容される塩が優れたLDL受容体遺伝子発現増強作用を有し脂質代謝障害による高コレステロール血症などの高脂血症の治療とアテローム性動脈硬化症の予防に有効なことを見出して本発明を完成した。

【0006】

【課題を解決するための手段】 本発明は、一般式

【0007】

【化2】



【0008】 【式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は同一もしくは異なって水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基を示し、 m は0乃至2を示し、 n は2乃至4を示し、 p は1乃至2を示す。】を有するジフェニルメチルピペラジン誘導体またはその薬理上許容される塩である。

【0009】 前記一般式（I）を有するジフェニルメチルピペラジン誘導体またはその薬理上許容される塩において、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 がハロゲン原子を示す場合、該ハロゲン原子としては例えばフッ素、塩素または臭素原子などが挙げられる。

【0010】 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が低級アルキル基を示す場合、該低級アルキル基としては炭素数1乃至4個を有するアルキル基、例えばメチル、エチル、ブ

ロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチルまたはt-ブチルなどが挙げられる。

【0011】 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が低級アルコキシ基を示す場合、該低級アルコキシ基としては炭素数1乃至4個を有するアルコキシ基、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシまたはt-ブトキシなどが挙げられる。

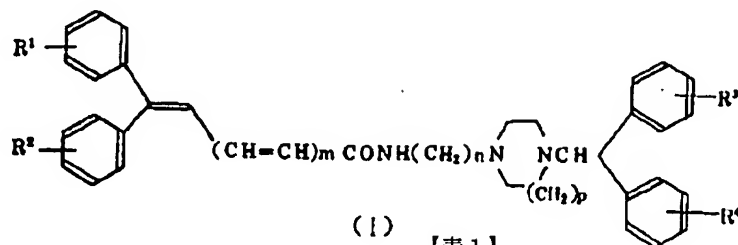
【0012】前記一般式(1)を有するジフェニルメチ

ルビペラジン誘導体において、好適には、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が同一もしくは異なって水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチルまたはメトキシを示し、mが1または2を示し、nが2または3を示し、pが1または2を示す化合物を挙げることができる。

【0013】本発明の代表的な化合物としては、例えば次表1に記載する化合物を例示することができる。

【0014】

【化3】



【0015】

【表1】

例示化合物

番号	R^1	R^2	R^3	R^4	m	n	p
1	H	H	H	H	1	2	1
2	H	H	H	H	1	3	1
3	H	H	H	H	1	2	2
4	H	H	H	H	1	3	2
5	H	H	H	H	2	2	1
6	H	H	H	H	2	3	1
7	H	H	H	H	2	4	1
8	H	H	H	H	2	2	2
9	H	H	H	H	2	3	2
10	H	H	4-F	4-F	1	2	1
11	H	H	4-F	4-F	1	3	1
12	H	H	4-F	4-F	1	2	2
13	H	H	4-F	4-F	1	3	2
14	H	H	4-F	4-F	2	2	1
15	H	H	4-F	4-F	2	3	1
16	H	H	4-F	4-F	2	4	1
17	H	H	4-F	4-F	2	2	2
18	H	H	4-F	4-F	2	3	2
19	H	H	4-F	H	1	2	1
20	H	H	4-F	H	1	3	1
21	H	H	4-F	H	2	2	1
22	H	H	4-F	H	2	3	1
23	H	H	4-F	H	2	4	1
24	H	H	4-Cl	H	1	2	1
25	H	H	4-Cl	H	1	3	1
26	H	H	3-Cl	H	2	2	1
27	H	H	2-Cl	H	2	3	1
28	H	H	4-Cl	H	2	4	1
29	H	H	4-Cl	4-Cl	1	2	1

30	H	H	4-Cl	4-Cl	1	3	1
31	H	H	4-Cl	H	2	2	1
32	H	H	4-Cl	H	2	3	1
33	H	H	4-Cl	H	2	4	1
34	H	H	4-CH ₃	H	1	2	1
35	H	H	4-CH ₃	H	2	2	1
36	H	H	3-CH ₃	H	2	3	1
37	H	H	4-CH ₃	H	2	4	1
38	H	H	4-CH ₃	4-CH ₃	1	2	1
39	H	H	4-CH ₃	4-CH ₃	1	3	1
40	H	H	4-CH ₃	4-CH ₃	1	2	2
41	H	H	4-CH ₃	4-CH ₃	1	3	2
42	H	H	4-CH ₃	4-CH ₃	2	2	1
43	H	H	4-CH ₃	4-CH ₃	2	3	1
44	H	H	2-CH ₃	2-CH ₃	2	4	1
45	H	H	4-OCH ₃	H	1	2	1
46	H	H	4-OCH ₃	H	2	2	1
47	H	H	4-OCH ₃	H	2	3	1
48	H	H	4-OCH ₃	H	2	4	1
49	H	H	4-OCH ₃	4-OCH ₃	1	2	1
50	H	H	4-OCH ₃	4-OCH ₃	1	3	1
51	H	H	4-OCH ₃	4-OCH ₃	1	2	2
52	H	H	4-OCH ₃	4-OCH ₃	1	3	2
53	H	H	4-OCH ₃	4-OCH ₃	2	2	1
54	H	H	4-OCH ₃	4-OCH ₃	2	3	1
55	H	H	4-OCH ₃	4-OCH ₃	2	4	1
56	F	F	H	H	1	2	1
57	4-F	4-F	H	H	1	3	1
58	4-F	4-F	H	H	1	2	2
59	4-F	4-F	H	H	1	3	2
60	4-F	4-F	H	H	2	2	1
61	4-F	4-F	H	H	2	3	1
62	4-F	4-F	H	H	2	4	1
63	4-F	4-F	H	H	2	2	2
64	2-F	4-F	H	H	2	3	2
65	4-F	H	H	H	1	2	1
66	4-F	H	H	H	1	3	1
67	4-F	H	H	H	2	2	1
68	4-F	H	H	H	2	3	1
69	4-F	H	H	H	2	4	1
70	4-Cl	4-Cl	H	H	1	2	1
71	4-Cl	4-Cl	H	H	1	3	1
72	4-Cl	4-Cl	H	H	1	2	2
73	4-Cl	4-Cl	H	H	1	3	2
74	4-Cl	4-Cl	H	H	2	2	1
75	4-Cl	4-Cl	H	H	2	3	1
76	4-Cl	4-Cl	H	H	2	4	1
77	4-Cl	4-Cl	H	H	2	2	2
78	4-Cl	4-Cl	H	H	2	3	2
79	4-Cl	H	H	H	1	2	1

80	4-Cl	H	H	H	1	3	1
81	4-Cl	H	H	H	2	2	1
82	4-Cl	H	H	H	2	3	1
83	4-Cl	H	H	H	2	4	1
84	4-CH ₃	4-CH ₃	H	H	1	2	1
85	4-CH ₃	4-CH ₃	H	H	1	3	1
86	4-CH ₃	4-CH ₃	H	H	2	2	1
87	4-CH ₃	4-CH ₃	H	H	2	3	1
88	2-CH ₃	4-CH ₃	H	H	2	4	1
89	4-CH ₃	H	H	H	1	2	1
90	4-CH ₃	H	H	H	1	3	1
91	4-CH ₃	H	H	H	2	2	1
92	4-CH ₃	H	H	H	2	3	1
93	4-CH ₃	H	H	H	2	4	1
94	4-OCH ₃	4-OCH ₃	H	H	1	2	1
95	4-OCH ₃	4-OCH ₃	H	H	1	3	1
96	4-OCH ₃	4-OCH ₃	H	H	2	2	1
97	4-OCH ₃	4-OCH ₃	H	H	2	3	1
98	4-OCH ₃	4-OCH ₃	H	H	2	4	1
99	4-OCH ₃	H	H	H	1	2	1
100	4-OCH ₃	H	H	H	1	3	1
101	4-OCH ₃	H	H	H	2	2	1
102	4-OCH ₃	H	H	H	2	3	1
103	4-OCH ₃	H	H	H	2	4	1
104	4-F	4-F	4-F	4-F	1	2	1
105	4-F	4-F	4-F	4-F	1	3	1
106	4-F	4-F	4-F	4-F	1	2	2
107	4-F	4-F	4-F	4-F	1	3	2
108	4-F	4-F	4-F	4-F	2	2	1
109	4-F	4-F	4-F	4-F	2	3	1
110	4-F	4-F	4-F	4-F	2	4	1
111	4-F	4-F	4-F	4-F	2	2	2
112	4-F	4-F	4-F	4-F	2	3	2
113	4-F	4-F	4-F	4-H	1	2	1
114	4-F	4-F	4-F	H	1	3	1
115	4-F	4-F	4-F	H	2	2	1
116	4-F	4-F	3-F	H	2	3	1
117	4-F	4-F	4-Cl	H	1	2	1
118	4-F	4-F	4-Cl	H	2	2	1
119	4-F	4-F	4-CH ₃	H	1	2	1
120	4-F	4-F	4-CH ₃	H	2	2	1
121	4-F	4-F	4-Cl	4-Cl	1	2	1
122	4-F	4-F	4-Cl	4-Cl	2	2	1
123	4-F	4-F	4-Cl	H	1	2	1
124	4-F	4-F	4-Cl	H	2	2	1
125	4-F	4-F	4-OCH ₃	H	1	2	1
126	4-F	4-F	4-OCH ₃	4-OCH ₃	1	2	1
127	4-Cl	4-Cl	4-F	4-F	1	3	1
128	4-Cl	4-Cl	4-F	4-F	1	2	2
129	4-Cl	4-Cl	4-F	4-F	1	3	2

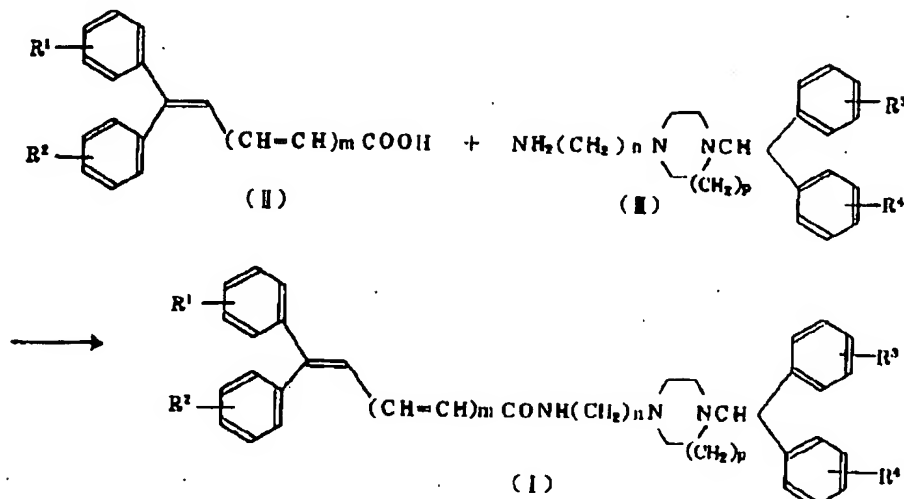
130	4-Cl	4-Cl	4-F	4-F	2	2	1
131	4-Cl	4-Cl	4-F	4-F	1	2	1
132	4-Cl	H	4-F	4-F	1	2	1
133	4-Cl	H	4-F	4-F	1	3	1
134	4-Cl	H	4-F	4-F	2	2	1
135	4-Cl	H	4-F	4-F	2	3	1
136	4-Cl	H	4-F	4-F	2	4	1
137	2-F	H	4-F	4-F	1	2	1
138	3-F	H	4-F	4-F	2	2	1
139	4-CH ₃	H	4-F	4-F	1	2	1
140	4-CH ₃	H	4-F	4-F	2	2	1
141	4-OCH ₃	H	4-F	4-F	1	2	1
142	3-OCH ₃	H	4-F	4-F	2	2	1
143	4-F	H	4-F	H	1	2	1
144	4-F	H	4-F	H	2	2	1
145	4-CH ₃	H	4-F	H	1	2	1
146	4-CH ₃	H	4-F	H	2	2	1
147	4-Cl	H	4-F	H	1	2	1
148	4-Cl	H	4-F	H	2	2	1
149	4-F	H	4-CH ₃	H	1	2	1
150	4-F	H	4-CH ₃	H	2	2	1
151	4-CH ₃	H	4-CH ₃	H	1	2	1
152	4-CH ₃	H	4-CH ₃	H	2	2	1
153	4-Cl	H	4-CH ₃	H	1	2	1
154	4-Cl	H	4-CH ₃	H	2	2	1
155	2-OCH ₃	H	4-CH ₃	H	1	2	1
156	3-OCH ₃	H	4-CH ₃	H	2	2	1
157	H	H	H	H	0	2	1
158	H	H	H	H	0	3	1
159	H	H	H	H	0	4	1
160	4-F	4-F	H	H	0	2	1
161	4-F	4-F	H	H	0	3	1
162	4-F	4-F	4-F	4-F	0	2	1
163	4-F	4-F	4-F	4-F	0	3	1
164	4-Cl	4-Cl	4-F	4-F	0	2	1
165	4-Cl	4-Cl	4-F	4-F	0	3	1
166	4-Cl	H	4-F	4-F	0	2	1
167	4-Cl	H	4-F	4-F	0	3	1
168	4-CH ₃	H	4-F	4-F	0	2	1
169	2-CH ₃	H	4-F	4-F	0	3	1
170	4-Cl	H	H	H	0	2	1
171	4-Cl	H	H	H	0	3	1
172	4-CH ₃	H	H	H	0	2	1
173	4-CH ₃	H	H	H	0	3	1
174	4-F	H	H	H	0	2	1
175	4-F	H	H	H	0	3	1
176	4-F	4-F	4-Cl	H	0	2	1
177	4-F	4-F	4-Cl	H	0	3	1
178	4-F	4-F	4-CH ₃	H	0	2	1
179	4-F	4-F	2-CH ₃	H	0	3	1

180	4-F	4-F	3-OCH ₃	H	0	2	1
181	4-F	4-F	4-OCH ₃	H	0	3	1
182	4-F	4-F	4-F	H	0	2	1
183	4-F	4-F	4-F	H	0	3	1
184	4-Cl	4-Cl	4-F	H	0	2	1
185	4-Cl	4-Cl	4-CH ₃	H	0	2	1
186	4-Cl	4-Cl	4-Cl	H	0	2	1
187	H	H	4-F	4-F	0	2	1

本発明の前記一般式 (I) を有するジフェニルメチルピペラジン誘導体は、以下の方法に従って製造される。

【0016】

【化4】



【0017】 [式中、R¹、R²、R³、R⁴、m、n および p は前述したものと同意義を示す。]

即ち、本発明の前記一般式 (I) を有するジフェニルメチルピペラジン誘導体は、前記一般式 (I I) を有するカルボン酸誘導体またはその反応性誘導体と前記一般式 (I I I) を有するアミン誘導体とを反応させることによって得られる。

【0018】前記一般式 (I I) を有するカルボン酸と前記一般式 (I I I) を有するアミン誘導体との反応は、塩基の存在下または不存在下で、好適には溶剤中、縮合剤の存在下で行われる。

【0019】本反応に使用される縮合剤としては、カルボン酸とアミンからアミド結合を製造するものであれば特に限定はなく、好適には、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (WSC・HCl)、シアノリン酸ジエチル (DEPC)、カルボニルジイミダゾール、ジフェニルホスホリルアジド (DPPA)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-ジシクロヘキシルカルボジイミドまたはジエチルアゾジカルボキシレート-トリフェニルホスフィンなどを挙げることができる。更に好適には、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩またはシアノリン酸ジエチルである。

【0020】反応は、塩基の存在下または不存在下で行われる。反応を塩基の存在下で行う場合、使用される塩基としては反応に関与しなければ特に限定はなく、好適には、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、4-ジメチルアミノピリジンのような有機アミンであり、特に好適には、トリエチルアミンまたはN-メチルモルホリンである。

【0021】使用される溶剤としては、反応に関与しなければ特に限定はなく、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類；エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；酢酸エチル、酢酸プロピルのような有機酸エステル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；またはアセトニトリルのようなニトリル類；を挙げることができる。好適にはエーテル類（特にテトラヒドロフラン）、ハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）、アミド類（特にジメチルホルムアミド）、有機酸エステル類（特に酢酸エチル）である。

【0022】反応温度は通常、-10℃乃至50℃（好適には、0℃乃至30℃）である。反応に要する時間は、反応温度等によって異なるが、通常、30分間乃至

24時間（好適には、1時間乃至15時間）である。

【0023】次に、前記一般式（I I）を有するカルボン酸の反応性誘導体と前記一般式（I I I）を有するアミン誘導体とを反応させて、前記一般式（I）を有するジフェニルメチルピペラジン誘導体を製造する反応は、前記一般式（I I）を有するカルボン酸を反応性誘導体とした後に、前記一般式（I I I）を有するアミン誘導体と反応させることによって製造される。

【0024】前記一般式（I I）を有するカルボン酸の反応性誘導体としては、例えば、酸クロリド、酸ブロミドのような酸ハライド；モノメチルギ酸エステル、モノエチルギ酸エステル、モノイソブチルギ酸エステルのようなモノ-C₁～C₄アルキルギ酸エステル、またはモノフェニルギ酸エステルのようなモノアリアルギ酸エステルとの混合酸無水物；を挙げることができる。好適には酸ハライドである。そして、酸ハライドのようなカルボン酸の反応性誘導体は、常法、例えば前記一般式（I I）を有するカルボン酸を不活性溶剤中（例えばジクロロメタン、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン等）、必要に応じて塩基の存在下（例えばピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン等）、相当するハロゲン化剤（例えば塩化チオニル、臭化チオニル等）と10℃乃至100℃、10分間乃至20時間反応させることによって得られる。

【0025】また、ギ酸エステルとの混合酸無水物は、前記一般式（I I）を有するカルボン酸を不活性溶剤中（例えばジクロロメタン、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン等）、必要に応じて塩基の存在下（例えばピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン等）、クロロギ酸エステル（クロロギ酸メチル、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル、クロロギ酸フェニル等）と0℃乃至50℃で1分間乃至2時間反応させることによって得られる。

【0026】前記一般式（I I）を有するカルボン酸の反応性誘導体と前記一般式（I I I）を有するアミン誘導体との反応は、塩基の存在下または不存在下で行われる。反応を塩基の存在下で行う場合、使用される塩基としては反応に関与しなければ特に限定はなく、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、4-ジメチルアミノピリジンのような有機アミンであり、好適にはトリエチルアミン、N-メチルモルホリンである。使用される溶剤としては、反応に関与しなければ特に限定はなく、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類；エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピルのような有機酸エステル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドのようなアミド類；またはアセトニトリルのようなニトリル類；を挙げること

ができる。好適にはエーテル類、ハロゲン化炭化水素類、有機酸エステル類である。

【0027】反応温度は、通常、-10℃乃至50℃（好適には、0℃乃至30℃）である。反応に要する時間は、反応温度によって異なるが通常、1分間乃至24時間（好適には、10分間乃至10時間）である。

【0028】原料化合物である前記一般式（I I）を有するカルボン酸誘導体またはその反応性誘導体および前記一般式（I I I）を有するアミン誘導体は、公知[J. Med. Chem., 32, 583 (1989) ; Chem. Pharm. Bull., 37, 100 (1989) ; J. Med. Chem., 32, 1820 (1989)]であるか、公知の方法若しくはそれらに類似した方法に従って製造される。

【0029】前記一般式（I）を有するジフェニルメチルピペラジン誘導体は、必要に応じて薬理上許容し得る塩にすることができる。そのような塩としては、例えばフッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩；硝酸塩；過塩素酸塩；磷酸塩；炭酸塩；等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルキルスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリアルスルホン酸塩；フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マレイン酸塩のような有機カルボン酸塩；等の有機酸塩；およびグルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩；等の有機酸の酸付加塩；を挙げることができる。

【0030】なお、前記一般式（I）を有するジフェニルメチルピペラジン誘導体において、二重結合に基くシスおよびトランス体等の異性体あるいは不斉炭素原子に基く光学異性体が存在する場合があるが、本発明はかかる異性体のひとつおよびその混合物をも包含するものである。

【0031】更に、前記一般式（I）を有するジフェニルメチルピペラジン誘導体が、溶剤和物（例えば水和物）を形成する場合には、これらもすべて含むものである。

【0032】

【作用】本発明の化合物は、LDL受容体遺伝子の発現を直接亢進させ、血中のLDLを特異的に低下させる結果、脂質代謝障害による高コレステロール血症などの高脂血症の治療剤及びアテローム性動脈硬化症の予防剤として有効である。

【0033】本発明の前記一般式（I）を有するジフェニルメチルピペラジン誘導体またはその薬理上許容される塩の投与形態としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤もしくはシロップ剤等による経口投与または注射剤等による非経口投与を挙げることができる。これらの製剤は、賦形剤（例えば乳糖、マンニト、トウモロコシデンプン、結晶セルロース等）、結合剤（例えば

セルロース誘導体、アラビアゴム、ゼラチン等)、崩壊剤(例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム等)、滑沢剤(例えばタルク、ステアリン酸マグネシウム等)、安定剤、矯味矯臭剤、注射剤用溶剤(例えば水、エタノール、グリセリン等)等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。その使用量は症状、年齢等により異なるが、1日1mg~1000mg(好適には、10mg~200mg)を成人に対して、1日1回または数回に分けて投与することができる。

【0034】

【実施例】以下に、実施例および試験例をあげて本発明を更に具体的に説明する。

【0035】実施例1

N-[2-[4-ビス(4-フルオロフェニル)メチル-1-ピペラジニル]エチル]-5,5-ジフェニル-2,4-ペンタジエン酸アミド(例示化合物番号 10)

(a) テトラヒドロフラン15ml中に5,5-ジフェニル-2,4-ペンタジエン酸 0.500g、4-ビス(4-フルオロフェニル)メチル-1-(2-アミノエチル)ピペラジン 0.662g、シアノリン酸ジエチル 0.330gおよびトリエチルアミン 0.200gを氷冷却下で加え1時間攪拌後、室温で16時間攪拌した。反応混合物を氷水中にかけ酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで脱水後、抽出液より溶剤を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、エタノール-酢酸エチル(1:20)で溶出して目的化合物を結晶として 0.530g(収率48%)を得た。

1) 融点: 145-149℃

2) NMRスペクトル δ ppm (CDCl₃): 2.23-2.60(10H, m), 3.38(2H, br q, J=5.9Hz), 4.22(1H, s), 5.96-6.12(1H, br), 6.04(1H, d, J=15.2Hz), 6.76(1H, d, J=11.2Hz), 6.89-7.04(4H, m), 7.15-7.45(15H, m)

3) IRスペクトル ν_{\max} cm⁻¹(CHCl₃): 3425, 3000, 2840, 1660, 1610, 1508, 1152。

【0036】上記で得た目的化合物を酢酸エチルに溶解し、等モルの4N-塩酸-酢酸エチルを加え、目的化合物の塩酸塩を得た。

1) 融点: 220-222℃(分解)。

(b) ジクロロメタン 30ml中に5,5-ジフェニル-2,4-ペンタジエン酸 3.00g、4-ビス(4-フルオロフェニル)メチル-1-(2-アミノエチル)ピペラジン 4.370gおよび1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(WSC·HCl) 2.760gを加え3時間攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで脱水後、抽出液より溶剤を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール-ジクロロメタン(1:

20)で溶出して目的化合物を結晶として 5.820g(収率76%)を得た。

【0037】1) 融点: 145-149℃。

【0038】実施例2

N-[2-[4-ビス(4-フルオロフェニル)メチル-1-ピペラジニル]エチル]-7,7-ジフェニル-2,4,6-ヘプタトリエン酸アミド(例示化合物番号 14)

7,7-ジフェニル-2,4,6-ヘプタトリエン酸 500mgと4-ビス(4-フルオロフェニル)メチル-1-(2-アミノエチル)ピペラジン600mgを用いて実施例1(a)と同様に処理して目的化合物を結晶として600mg(収率62%)を得た。

1) 融点: 145-148℃

2) NMRスペクトル δ ppm (CDCl₃): 2.28-2.56(10H, m), 3.39(2H, br q, J=5.3Hz), 4.22(1H, s), 5.86(1H, d, J=15.2Hz), 6.01(1H, br t, J=4.6Hz), 6.45(1H, dd, J=14.5Hz, J=10.6Hz), 6.63(1H, dd, J=14.5Hz, J=11.2Hz), 6.78(1H, d, J=11.2Hz), 6.90-7.03(4H, m), 7.11-7.47(15H, m)

3) IRスペクトル ν_{\max} cm⁻¹(CHCl₃): 3440, 3025, 2840, 1660, 1610, 1510, 1155。

【0039】上記で得た目的化合物を酢酸エチルに溶解し、過剰の4N-塩酸-酢酸エチルを加え濃縮後、イソプロピルエーテルを加え結晶化させて、目的化合物の塩酸塩を得た。

1) 融点: 159-162℃。

【0040】実施例3

N-[2-[4-ビス(フルオロフェニル)メチル-1-ピペラジニル]エチル]-3,3-ジフェニルプロペン酸アミド(例示化合物番号 187)

3,3-ジフェニルプロペン酸 500mgと4-ビス(4-フルオロフェニル)メチル-1-(2-アミノエチル)ピペラジン 640mgを用いて、実施例1

(a)と同様に処理して目的化合物を泡状物として 690mg(収率63%)を得た。

1) NMRスペクトル δ ppm (CDCl₃): 2.13-2.46(10H, m), 3.23(2H, br. q, J=5.4Hz), 4.20(1H, s), 5.68-5.95(1H, br.), 6.28(1H, s), 6.90-7.08(8H, m), 7.14-7.43(8H, m)

2) IRスペクトル ν_{\max} cm⁻¹(CHCl₃): 3020, 2980, 2820, 1650, 1620, 1530, 1300, 1150。

【0041】上記で得た目的化合物を実施例2後段と同様に処理して目的化合物の塩酸塩を得た。

1) 融点: 152-155℃(分解)。

【0042】実施例4

N-[2-[4-ビス(4-フルオロフェニル)メチル-1-ピペラジニル]エチル]-3,3-ビス(4-フルオロフェニル)プロペン酸アミド(例示化合物番号 162)

3, 3-ビス(4-フルオロフェニル)プロペン酸 500mgと4-ビス(4-フルオロフェニル)メチル-1-(2-アミノエチル)ピペラジン 739mgを用いて、実施例1(a)と同様に処理して目的化合物を泡状物として500mg(収率39%)を得た。

1) NMRスペクトル δ ppm (CDCl_3): 2.09-2.42(10H, m), 3.19(2H, br q, $J=5.4\text{Hz}$), 4.18(1H, s), 5.66-5.77(1H, br), 6.37(1H, s), 6.89-7.04(4H, m), 7.18-7.40(14H, m)

2) IRスペクトル ν_{max} cm^{-1} (CHCl_3): 3425, 3000, 2825, 1675, 1605, 1505, 1440, 1150.

【0043】上記で得た目的化合物を実施例2後段と同様に処理して目的化合物の塩酸塩を得た。

1) 融点: 149-151°C(分解)。

【0044】実施例5

N-[2-(4-ジフェニルメチル-1-ピペラジニル)エチル]-5, 5-ジフェニル-2, 4-ペンタジエン酸アミド(例示化合物番号 1)

5, 5-ジフェニル-2, 4-ペンタジエン酸 500mgと4-ジフェニルメチル-1-(2-アミノエチル)ピペラジン 650mgを用いて実施例1(b)と同様に処理して目的化合物を泡状物として870mg(収率83%)を得た。

1) NMRスペクトル δ ppm (CDCl_3): 2.20-2.65(10H, m), 3.37(2H, br q, $J=5.6\text{Hz}$), 4.21(1H, s), 6.04(1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 6.08(1H, br t, $J=4.5\text{Hz}$), 6.76(1H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 7.14-7.48(21H, m)

2) IRスペクトル ν_{max} cm^{-1} (CHCl_3): 3420, 3000, 2820, 1655, 1610, 1500, 1450, 1152.

【0045】上記で得た目的化合物を実施例1(a)後段と同様に処理して目的化合物の塩酸塩を得た。

1) 融点: 140-144°C。

【0046】実施例6

N-[2-(4-ジフェニルメチル-1-ピペラジニル)エチル]-7, 7-ジフェニル-2, 4, 6-ヘプタトリエン酸アミド(例示化合物番号 5)

7, 7-ジフェニル-2, 4, 6-ヘプタトリエン酸 276mgと4-ジフェニルメチル-1-(2-アミノエチル)ピペラジン 325mgを用いて、実施例1(b)と同様に処理して目的化合物を泡状物として380mg(収率69%)を得た。

1) NMRスペクトル δ ppm (CDCl_3): 2.22-2.64(10H, m), 3.41(2H, br q, $J=5.5\text{Hz}$), 4.23(1H, s), 5.87(1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 6.04(1H, br t, $J=4.4\text{Hz}$), 6.46(1H, dd, $J=14.6\text{Hz}$, $J=11.2\text{Hz}$), 6.62(1H, dd, $J=14.6\text{Hz}$, $J=11.2\text{Hz}$), 6.78(1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 7.30-7.50(21H, m)

2) IRスペクトル ν_{max} cm^{-1} (CHCl_3): 3400, 3000, 2810, 1650, 1615, 1600, 1495, 1450, 1245, 1150.

【0047】上記で得た目的化合物を実施例1(a)後

段と同様に処理して目的化合物の塩酸塩を得た。

1) 融点: 125-132°C(分解)。

【0048】実施例7

N-[2-[4-ビス(4-フルオロフェニル)メチル-1-ピペラジニル]エチル]-5, 5-ビス(4-クロロフェニル)-2, 4-ペンタジエン酸アミド(例示化合物番号 131)

5, 5-ビス(4-クロロフェニル)-2, 4-ペンタジエン酸 200mgと4-ビス(4-フルオロフェニル)メチル-1-(2-アミノエチル)ピペラジン 228mgを用いて、実施例1(b)と同様に処理して目的化合物を泡状物として200mg(収率73%)を得た。

1) NMRスペクトル δ ppm (CDCl_3): 2.27-2.57(10H, m), 3.33-3.45(2H, m), 4.23(1H, s), 6.01-6.18(1H, br), 6.06(1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.73(1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 6.90-7.03(4H, m), 7.08-7.44(17H, m)

2) IRスペクトル ν_{max} cm^{-1} (CHCl_3): 3400, 3000, 2950, 2820, 1655, 1603, 1505, 1152.

【0049】上記で得た目的化合物を実施例1(a)後段と同様に処理して目的化合物の塩酸塩を得た。

1) 融点: 142-145°C。

【0050】実施例8

N-[2-[4-ビス(4-フルオロフェニル)メチル-1-ピペラジニル]エチル]-5-(4-クロロフェニル)-5-フェニル-2, 4-ペンタジエン酸アミド(例示化合物番号 132)

5-(4-クロロフェニル)-5-フェニル-2, 4-ペンタジエン酸 200mgと4-ビス(4-フルオロフェニル)メチル-1-(2-アミノエチル)ピペラジン 256mgを用いて、実施例1(b)と同様に処理して目的化合物を泡状物として260mg(定量的収率)を得た。

1) NMRスペクトル δ ppm (CDCl_3): 2.24-2.60(10H, m), 3.69-3.46(2H, m), 4.22(1H, s), 5.96-6.13(1H, br), 6.04(1H, d, $J=14.5\text{Hz}$), 6.74(2H, dd, $J=14.5\text{Hz}$, $J=11.2\text{Hz}$), 6.92-7.03(4H, m), 7.08-7.45(18H, m)

2) IRスペクトル ν_{max} cm^{-1} (CHCl_3): 3400, 3000, 2820, 1655, 1605, 1505, 1155.

【0051】上記で得た目的化合物を実施例1(a)後段と同様に処理して目的化合物の塩酸塩を得た。

1) 融点: 149-152°C。

【0052】実施例9

N-[2-(4-ジフェニルメチル-1-ピペラジニル)エチル]-5, 5-ビス(4-クロロフェニル)-2, 4-ペンタジエン酸アミド(例示化合物番号 70)

5, 5-ビス(4-クロロフェニル)-2, 4-ペンタジエン酸 200mgと4-ジフェニルメチル-1-(2-アミノエチル)ピペラジン 203mgを用いて、実施例1(b)と同様に処理して目的化合物を結晶

として 330mg (収率88%) 得た。

1) 融点: 184-189℃

2) NMRスペクトル δ ppm (CDCl_3): 2.30-2.57(10H, m), 3.38(2H, br q, $J=5.9\text{Hz}$), 4.24(1H, s), 6.05-6.19(1H, br), 6.06(1H, d, $J=14.5\text{Hz}$), 6.73(1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 7.06-7.47(19H, m)

3) IRスペクトル ν_{max} cm^{-1} (CHCl_3): 3400, 3000, 2950, 2820, 1655, 1610, 1590, 1490, 1450, 1150, 1090.

【0053】上記で得た目的化合物を実施例1(a)後段と同様に処理して目的化合物の塩酸塩を得た。

1) 融点: 135-138℃。

【0054】実施例10

N-[2-(4-ジフェニルメチル-1-ピペラジニル)エチル]-5-(4-クロロフェニル)-5-フェニル-2,4-ペンタジエン酸アミド (例示化合物番号 79)

5-(4-クロロフェニル)-5-フェニル-2,4-ペンタジエン酸200mgと4-ジフェニルメチル-1-(2-アミノエチル)ピペラジン228mgを用いて、実施例1(b)と同様に処理して目的化合物を泡状物として370mg (収率94%) 得た。

1) NMRスペクトル δ ppm (CDCl_3): 2.27-2.61(10H, m), 3.31-3.46(2H, m), 4.23(1H, s), 6.05(1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.05-6.18(1H, br), 6.75(1H, dd, $J=14.5\text{Hz}$, $J=11.2\text{Hz}$), 6.75(1H, dd, $J=14.5\text{Hz}$, $J=11.2\text{Hz}$), 7.09-7.46(20H, m)

2) IRスペクトル ν_{max} cm^{-1} (CHCl_3): 3420, 3300, 2950, 2820, 1655, 1610, 1490, 1450, 1152.

【0055】上記で得た目的化合物を実施例1(a)後段と同様に処理して目的物の塩酸塩を得た。

1) 融点: 123-125℃。

【0056】実施例11

N-[3-[4-ビス(4-フルオロフェニル)メチル-1-ピペラジニル]プロピル]-5,5-ジフェニル-2,4-ペンタジエン酸アミド (例示化合物番号 11)

5,5-ジフェニル-2,4-ペンタジエン酸アミド200mgと4-ビス(4-フルオロフェニル)メチル-1-(3-アミノプロピル)ピペラジン304mgを用いて、実施例1(b)と同様に処理して目的化合物を泡状物として410mg (収率89%) 得た。

1) NMRスペクトル δ ppm (CDCl_3): 1.54-1.74(2H, m), 2.26-2.57(10H, m), 3.38(2H, br q, $J=5.9\text{Hz}$), 4.22(1H, s), 5.79(1H, d, $J=14.5\text{Hz}$), 6.75(1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 6.91-7.01(4H, m), 7.01-7.12(1H, br), 7.11-7.43(15H, m)

2) IRスペクトル ν_{max} cm^{-1} (CHCl_3): 3450, 3275, 3000, 2950, 2820, 1660, 1605, 1505, 1442, 1152.

【0057】上記で得た目的化合物を実施例1(a)後段と同様に処理して目的物の塩酸塩を得た。

1) 融点: 239-241℃。

【0058】実施例12

N-[3-[4-ビス(4-フルオロフェニル)メチル-1-ピペラジニル]プロピル]-7,7-ジフェニル-2,4,6-ヘプタトリエン酸アミド (例示化合物番号 15)

7,7-ジフェニル-2,4,6-ヘプタトリエン酸243mgと4-ビス(4-フルオロフェニル)メチル-1-(3-アミノプロピル)ピペラジン304mgを用いて、実施例1(b)と同様に処理して目的物を泡状物として470mg (収率98%) 得た。

1) NMRスペクトル δ ppm (CDCl_3): 1.55-1.74(2H, m), 2.30-2.56(8H, m), 3.39(2H, br q, $J=5.9\text{Hz}$), 4.25(1H, s), 5.78(1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.45(1H, dd, $J=14.5\text{Hz}$, $J=11.2\text{Hz}$), 6.63(1H, dd, $J=14.5\text{Hz}$, $J=11.2\text{Hz}$), 6.83(1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 6.42-7.04(4H, m), 7.07-7.45(16H, m)

2) IRスペクトル ν_{max} cm^{-1} (CHCl_3): 3450, 3250, 3000, 2950, 2800, 1650, 1600, 1500, 1440, 1150.

【0059】上記で得た目的化合物を実施例1(a)後段と同様に処理して目的物の塩酸塩を得た。

1) 融点: 145-150℃。

【0060】実施例13

N-[2-[4-ビス(4-フルオロフェニル)メチル-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン-1-イル]エチル]-5,5-ジフェニル-2,4-ペンタジエン酸アミド (例示化合物番号 12)

5,5-ジフェニル-2,4-ペンタジエン酸186mgと4-ビス(4-フルオロフェニル)メチル-1-(2-アミノエチル)ホモピペラジン270mgを用いて実施例1(b)と同様に処理して、目的化合物を泡状物として390mg (収率91%) 得た。

1) NMRスペクトル δ ppm (CDCl_3): 1.67-1.82(2H, m), 2.52-2.74(8H, m), 2.80(2H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 3.37(2H, br q, $J=5.3\text{Hz}$), 4.58(1H, s), 6.06(1H, d, $J=14.5\text{Hz}$), 6.14-6.40(1H, br), 6.77(1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 6.89-7.03(4H, m), 7.14-7.46(15H, m)。

【0061】試験例1 LDL受容体遺伝子増強活性 (クロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼを用いたアッセイ法)

LDL受容体遺伝子の発現量の定量は、基本的にはSudhoff等の方法(Cell, 48, 1061-1069 (1987))を用いた。すなわち、LDLレセプター遺伝子のプロモーター領域に存在する、SRE(Sterol Responsive Element)と呼ばれるDNA領域をDNA合成機(アプライドバイオシステムズ社製)を用いて、化学的に合成し、細菌の

クロラムフェニコール耐性遺伝子を持つプラスミドへと挿入した。次に、作成した組み換えプラスミドをチャイニーズ・ハムスター卵巣細胞へ遺伝子導入装置（（株）島津製作所製）を用いて導入した。この細胞のLDL受容体遺伝子のレベルはクロラムフェニコール アセチルトランスフェラーゼ（CAT）の活性を測ることで定量できる。この方法は、一般にレポーターアッセイ法と呼ばれる方法であり、ゴーマンらによって報告された（Molecular and Cellular Biology, 2, 1044-1051 (1982)）。LDL受容体遺伝子とCAT遺伝子を染色体上に有する細胞の抽出液の調製法とクロラムフェニコール

アセチルトランスフェラーゼの測定法は、上記のゴーマンらの方法に従った。また、この細胞の培養は、以下のように行った。即ち、4穴プレートに適当な数の細胞を植え込み、24時間後に培養液（90% α -MEM (Minimum Essential Medium)+10%牛胎児血清（FCS））を除き、適当な量のサンプルを添加した培養液（95% α -MEM +5% FCS）でさらに24時間培養した。細胞培養は、37℃に保温した5%炭酸ガスインキュベーター中で行った。被検化合物を培養液に添加し、24時間後に細胞抽出液を調製して、クロラムフェニコール アセチルトランスフェラーゼの活性を測定した結果、サンプル無添加のコントロールと比較してクロラムフェニコール アセチルトランスフェラーゼ（CAT）の活性の上昇が見られた。従って、LDLの受容体遺伝子の発現を上昇させている事が示された。実施例2の化合物は特に優れたLDL受容体遺伝子増強活性を示し、0.3 μ g/mlの濃度で培養液に添加すると、無添加のコントロールに比べて約2倍のCAT活性の上昇が見られた。

【0062】試験例2 LDL受容体遺伝子増強活性 （ルシフェラーゼ・アッセイ）

ルシフェラーゼ・アッセイ法は、上記の試験例1で述べたレポーターアッセイ法の一つであり、クロラムフェニコール アセチルトランスフェラーゼ遺伝子のかわりに、蛍光由来のルシフェラーゼ遺伝子を用いる方法である（J. R. de WetらMolecular and Cellular Biology, 7, 725-737 (1987)）。上記の試験例1で述べた化学合成したLDL受容体遺伝子のプロモーター領域に、蛍光ルシフェラーゼ遺伝子を結合したプラスミドを作成して、チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞（CHO）へ同様な方法で導入した。この細胞のLDL受容体遺伝子のレベルはルシフェラーゼの活性を測ることで定量できる。

【0063】ルシフェラーゼ酵素のアッセイ用試薬としては、ピッカジーン ルシフェラーゼアッセイシステム（東洋インキ（株）社製）を使用した。ケミルミネッセンス測定装置（ルミノメーター）としては、ラボシステムズ社のルミノスキャンを用いた。細胞の培養と破碎法は、以下の方法で行った。即ち、LDL受容体遺伝子プロモーターとルシフェラーゼ遺伝子を組み込んだCHO

細胞を12穴プレートに適当量植え込み、約24時間後に培養液（90% α -MEM +10% FCS）を除き、被検化合物を添加した培養液（95% α -MEM +5% FCS）と交換した。さらに、24時間培養後、培養液を除き、緩衝液（137 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 4.3mM Na_2HPO_4 , 1.4 mM KH_2PO_4 ）で細胞を2回洗い、90 μ lの細胞溶解液（25mM Tris-phosphate, pH 7.8、2 mM DTT, 2 mM 1,2-diaminocyclohexane-N,N',N'-tetraacetic acid, 10% Glycerol, 1% Triton X-100）を加えた後、低速遠心機で遠心した上清を細胞粗抽出液として、ルシフェラーゼアッセイに用いた。細胞抽出液の蛋白質濃度は、Bio-Rad社製のProtein Assay Kitを用いて測定した。ルシフェラーゼアッセイ用96穴プレートに細胞粗抽出液20 μ lを入れ、プレートをルミノスキャンにセットした後、発光基質液（20 mM Tricine, 33.3 mM DTT, 1.07 mM $(\text{MgCO}_3)_4$ $\text{Mg}(\text{OH})_2/5\text{H}_2\text{O}$, 270 μ M Coenzyme A, 2.67 mM MgSO_4 , 470 μ M luciferin, 0.1 mM EDTA, 530 μ M ATP）を100 μ lずつ分注して室温で反応を開始させた。反応開始後、5秒間の発光量の積分値（単位：rlu）を読み取り、蛋白質量（単位：mg）で割った値（rlu/mg）を計算した。その結果、無添加のコントロールに比べて、本発明の化合物はルシフェラーゼ活性を上昇させる活性があった。

【0064】実施例2の化合物は特に優れたLDL受容体遺伝子増強活性を示し、0.3 μ g/mlの濃度で培養液に添加すると、無添加のコントロールに比べて約3倍のルシフェラーゼ活性の上昇が見られた。

【0065】試験例3 LDL受容体増強活性（放射性 ヨード標識 LDL BINDING ASSAY）

LDL受容体遺伝子発現増強作用が、実際にLDL受容体蛋白質の上昇につながるかどうかを確認するために、LDL受容体にヨードで放射標識したLDL（ ^{125}I -LDL）を結合させて、LDL受容体の上昇を直接確認する実験を行った。ヒト新鮮血140mlより、Goldsteinらの方法（Method in Enzymology, 98, 241-260 (1983)）に従って、コレステロールを除いたヒト血清（LPDS）およびヒトLDLを調製した。LDLのヨード標識と細胞への結合実験もGoldsteinらの方法に従った。ヒト繊維芽細胞NHDFの培養は、適当量の培養液（90% E-MEM+ESSENTIAL AMINO ACIDS(GIBCO)+L-GLUTAMINE(SIGMA)+SODIUMBICARBONATE (SIGMA)+PENICILLIN /STREPTOMYCIN (SIGMA)+10% FCS）を用いて行った。24穴のプレートに適当な数の細胞を植え込み、血清濃度を5%に落として、被検化合物を添加した。24時間後に、培地を除き、200 μ lの培養液（90% E-MEM+10% LPDS）に ^{125}I -LDL（10 μ g/ml）を添加した。37℃で2時間放置後、1mlのBuffer B（150 mM NaCl, 50 mM Tris, 2mg/mlBSA（Bovine Serum Albumin；生化学工業 Fraction V））で3回洗浄し、さらにBuffer A（Buffer B without BSA

で1回洗浄した。0.5 mlの0.1 M NaOHを添加して細胞を溶解し、懸濁液をチューブに移してガンマカウンターで放射性ヨードを測定した。上記の培養液に、非標識LDL (500 μ g/ml)を加えた場合のカウントを非特異的結合として最終的に差し引いた。細胞破砕液の一部を蛋白質の定量に用いた。ガンマカウンターによって測定した放射性より、取り込まれた [125 I] -LDL量を計算し、細胞の蛋白質量で割って、ng LDL/mg Proteinで活性を表した。その結果、本発明の化合物は [125 I] -LDLのヒト繊維芽細胞への結合と細胞内への取り込みをコントロールに比べ上昇させた。

【0066】実施例2の化合物は特に優れたLDL受容体遺伝子増強活性を示し、0.3 μ g/mlの濃度で培養液に添加すると、無添加のコントロールに比べて約6倍のLDL結合活性の上昇が見られた。

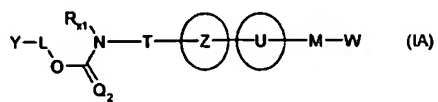
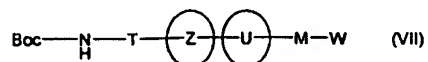
【0067】試験例4 コレステロール低下作用

正常食を与えた雄性ゴールデンハムスター（体重130 g）を一群4匹用いた。1% tween 80で懸濁した被検化合物を1日1回7日間経口投与した。最終投与後17時間絶食し、ハムスターをエーテル深麻酔し、心臓より採血した。血液を30分間室温で放置後2000 \times gで10分間4℃にて遠心分離し血清を得た。分離した血清のコレステロールを酵素的測定法にて測定した。

【0068】実施例2の化合物はコントロール群と比べて優れたコレステロール低下活性を示し、コントロール群に比べて総コレステロールを25%低下させた。

【0069】

【発明の効果】本発明の新規化合物ジフェニルメチルピペラジン誘導体またはその薬理上許容される塩は優れたLDL受容体遺伝子発現増強作用を有し脂質代謝障害による高コレステロール血症などの高脂血症、アテローム性動脈硬化症の予防薬、治療薬として使用できる。



Boc = tert. butoxycarbonyl.
 All other definitions are as above.
 (293pp2533DwgNo.0/0)

WO 200298840-A/3

L4 ANSWER 1 OF 1 WPIX COPYRIGHT 2004 THOMSON DERWENT on STN
 AN 2003-148636 [14] WPIX
 DNC C2003-038475
 TI New carboxylic acid derivatives as peroxisome-proliferation activated
 receptor agonists useful for treating e.g. diabetes and syndrome X.
 DC B02 B03
 IN CLARK, R; EMORI, E; HIHARA, T; INOUE, T; KASAI, S; MATSUURA, F; MIYASHITA,
 S; SHINODA, M; YAMAZAKI, K; YOSHITOMI, H
 PA (EISA) EISAI CO LTD
 CYC 101
 PI WO 2002098840 A1 20021212 (200314)* JA 293 C07C233-87 <--
 RW: AT BE CH CY DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR IE IT KE LS LU MC MW MZ
 NL OA PT SD SE SL SZ TR TZ UG ZM ZW
 W: AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH CN CO CR CU CZ DE DK
 DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR
 KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ OM PH PL PT
 RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZM
 ZW
 EP 1394147 A1 20040303 (200417) EN C07C233-87
 R: AL AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LT LU LV MC MK NL PT
 RO SE SI TR
 ADT WO 2002098840 A1 WO 2002-JP5511 20020604; EP 1394147 A1 EP 2002-733294
 20020604, WO 2002-JP5511 20020604
 FDT EP 1394147 A1 Based on WO 2002098840
 PRAI JP 2001-168356 20010604
 IC ICM C07C233-87
 ICS A61K031-192; A61K031-194; A61K031-195; A61K031-341; A61K031-343;
 A61K031-381; A61K031-42; A61K031-426; A61K031-427; A61K031-4418;
 A61K031-4439; A61K031-455; A61P001-00; A61P001-04; A61P001-18;
 A61P003-04; A61P003-06; A61P009-10; A61P019-10; A61P025-28;
 A61P029-00; A61P035-00; A61P037-02; A61P043-00; C07C235-52;
 C07C271-22; C07C271-28; C07D213-55; C07D213-64; C07D213-79;
 C07D213-80; C07D261-18; C07D277-56; C07D307-68; C07D307-79;
 C07D333-40; C07D417-04; C07D417-12
 AB WO 200298840 A UPAB: 20030227
 NOVELTY - Carboxylic acid derivatives (I) are new.
 DETAILED DESCRIPTION - Carboxylic acid derivatives of formula (I) and
 their salts, esters and hydrates are new;
 L, M = bond or optionally substituted 1-6C alkylene, 2-6C alkenylene
 or 2-6C alkynylene;
 T = bond or optionally substituted 1-3C alkylene, 2 or 3C alkenylene
 or 2 or 3C alkynylene;
 W = COOH;
 X = bond, O, NR_x1CQ₁O, OCQ₁NR_x1, ONR_x1Q₁, NR_x1CQ₁, CQ₁NR_x1,
 NR_x1aCQ₁NR_x1b, Q₂SO₂ Q₄(CR_x2Rx₃)nCQ₁NR_x1, Q₄(CR_x2Rx₃)nQ₃, CR_x2=NQ₂,
 Q₂N=CR_x2, Q₄(CR_x2Rx₃)nCC(CR_x5CR_x4)pQ₃, Q₄(CR_x2Rx₃)nCR_x6=CR_x7(CR_x5Rx₄)pQ₃
 or a group of formula (i);
 Q₁ = O or S;
 Rx₁, Rx_{1a}, Rx_{1b}, Rx₁₀ = H, CN, CHO or optionally substituted 2-7C
 aliphatic acyl, 7-19C aromatic acyl, 2-7C alkoxycarbonyl or 7-19C aromatic
 alkoxycarbonyl or G; or
 Rx₂+Rx₃ or Rx₄+Rx₅ = ring;
 G = Alk, 2-12C alkoxyalkyl, 3-7C cycloalkyl, 2-6C alkenyl, 2-6C
 alkynyl, 6-12C aryl, 7-18C alkylaryl, 7-18C aralkyl;
 Q₂ = O or NR_x10;
 k = 0-5;
 m-p = 1-5;
 Rx₂-Rx₉ = H, OH, CN, halo, NR_x1aRx_{1b} or optionally substituted G, OG,
 SG or 4-13C cycloalkylalkyl;
 Q₃, Q₄ = bond, O, SO₂ or NR_x10;
 Y = 5-14 membered aromatic ring or 3-7C aliphatic ring both
 optionally substituted and both optionally containing 1 or more
 heteroatoms;
 Z, U = 5-14 membered aromatic optionally substituted by 1-4 groups,

optionally containing 1 or more heteroatoms and optionally partially saturated.

ACTIVITY - Antidiabetic; Antilipemic; Anorectic; Osteopathic; Antiinflammatory; Antiulcer; Cytostatic; Antianginal; Neuroprotective; Nootropic; Cerebroprotective; Immunomodulator.

MECHANISM OF ACTION - PPAR-Agonist-Alpha; PPAR-Agonist-Beta; PPAR-Agonist-Gamma; Hypoglycemic.

In assays 3-(4-methoxy-3-((((4-methyl-2-(4-chlorophenyl)-1,3-thiazol-5-yl)carbonyl)amino)methyl)phenyl)benzoic acid had the following EC50 values (micro M): PPAR alpha (less than 0.0001), PPAR beta (0.176) and PPAR gamma (0.711).

USE - (I) are used as peroxisome-proliferation activated receptor (PPAR)- alpha and gamma biagonists and PPAR- alpha , beta and gamma triagonists for reducing blood sugar and blood lipid levels useful for treating and preventing insulin resistance, diabetes, syndrome X, hyperlipidemia, obesity, osteoporosis, inflammatory diseases, digestive system disorders (such as ulcerative colitis, Crohn's disease, pancreatitis, gastritis, stomach polyps or stomach cancer), cardiovascular disorders (such as angina pectoris), senile dementia, cerebrovascular disorders and immunological disorders.

Dwg.0/0

FS CPI

FA AB; GI; DCN

MC CPI: B07-H; B10-A09A; B10-A10; B10-A15; B10-A18; B10-A19; B10-A24; B10-B02E; B10-B02H; B10-B02J; B10-C04; B14-C03; B14-E08; B14-E10; B14-E12; B14-F01; B14-F06; B14-F09; B14-G01; B14-G02; B14-H01; B14-J01A4; B14-L01; B14-N01; B14-N13; B14-N16; B14-S04

=> file hcaplus

COST IN U.S. DOLLARS

SINCE FILE

TOTAL

ENTRY

SESSION

FULL ESTIMATED COST

5.54

8.23

FILE 'HCAPLUS' ENTERED AT 17:13:08 ON 26 JUL 2004

USE IS SUBJECT TO THE TERMS OF YOUR STN CUSTOMER AGREEMENT.

PLEASE SEE "HELP USAGETERMS" FOR DETAILS.

COPYRIGHT (C) 2004 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS)

Copyright of the articles to which records in this database refer is held by the publishers listed in the PUBLISHER (PB) field (available for records published or updated in Chemical Abstracts after December 26, 1996), unless otherwise indicated in the original publications. The CA Lexicon is the copyrighted intellectual property of the the American Chemical Society and is provided to assist you in searching databases on STN. Any dissemination, distribution, copying, or storing of this information, without the prior written consent of CAS, is strictly prohibited.

FILE COVERS 1907 - 26 Jul 2004 VOL 141 ISS 5

FILE LAST UPDATED: 25 Jul 2004 (20040725/ED)

This file contains CAS Registry Numbers for easy and accurate substance identification.

'HCAPLUS' IS DEFAULT FORMAT FOR 'HCAPLUS' FILE

=> s wo200298840/pn

L5 1 WO200298840/PN

(WO2002098840/PN)

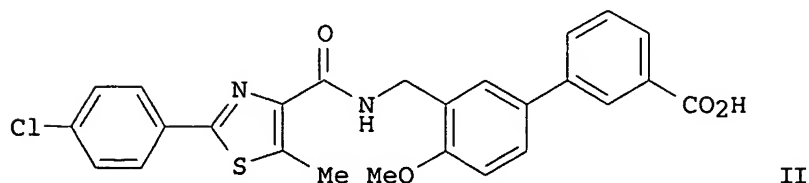
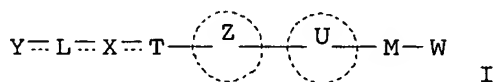
=> d 15 1- all

YOU HAVE REQUESTED DATA FROM 1 ANSWERS - CONTINUE? Y/(N):y

L5 ANSWER 1 OF 1 HCAPLUS COPYRIGHT 2004 ACS on STN
 AN 2002:946252 HCAPLUS
 DN 138:39276
 ED Entered STN: 13 Dec 2002
 TI Preparation of heterocyclecarboxylic acid, benzoic acid, and
 phenylalkanoic acid derivatives as agonists of peroxisome
 proliferator-activated receptors (PPAR)
 IN Matsuura, Fumiyoshi; Emori, Eita; Shinoda, Masanobu; Clark, Richard;
 Kasai, Shunji; Yoshitomi, Hideki; Yamazaki, Kazuto; Inoue, Takashi;
 Miyashita, Sadakazu; Hihara, Taro
 PA Eisai Co., Ltd., Japan
 SO PCT Int. Appl., 293 pp.
 CODEN: PIXXD2
 DT Patent
 LA Japanese
 IC ICM C07C233-87
 ICS C07C235-52; C07C271-22; C07C271-28; C07D213-55; C07D213-64;
 C07D213-79; C07D213-80; C07D261-18; C07D277-56; C07D307-68;
 C07D307-79; C07D333-40; C07D417-04; C07D417-12; A61K031-192;
 A61K031-194; A61K031-195; A61K031-341; A61K031-343
 CC 28-7 (Heterocyclic Compounds (More Than One Hetero Atom))
 Section cross-reference(s): 1, 25, 27

FAN.CNT 1

	PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI	WO 2002098840	A1	20021212	WO 2002-JP5511	20020604 <--
	W:				AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM
	RW:				GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW, AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR, BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG
	EP 1394147	A1	20040303	EP 2002-733294	20020604
	R:				AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LI, LU, NL, SE, MC, PT, IE, SI, LT, LV, FI, RO, MK, CY, AL, TR
PRAI	JP 2001-168356	A	20010604		
	WO 2002-JP5511	W	20020604		
OS	MARPAT 138:39276				
GI					



AB Novel carboxylic acid derivs. represented by the following general formula
 (I) [wherein L, M = a single bond, each (un)substituted C1-6 alkylene,

C2-6 alkenylene, or C2-6 alkynylene; T = a single bond, each (un)substituted C1-3 alkylene, C2-3 alkenylene, or C2-3 alkynylene; W = CO₂H; each solid line accompanied by a dotted line represents a single or double bond; X = a single bond, O, each N-(un)substituted NHCO-O, NHC(S)-O, O-CONH, O-C(S)NH, CONHO, C(S)NHO, ONHCO, ONHC(S), NHCO, NHC(S), CONH, C(S)NH, NHCONH, NHC(S)NH, NHSO₂, or SO₂NH, OSO₂, SO₂O, etc.; Y = 5 to 14-membered aromatic group or C3-7 alicyclic hydrocarbon group each optionally having ≥1 substituents or ≥1 heteroatoms; the ring Z or U = 5 to 14-membered aromatic group optionally having 1-4 substituents or ≥1 heteroatoms wherein a part of the ring is optionally saturated], salts or esters thereof, or hydrates thereof are prepared

These compds. are dual agonists of PPAR α and γ or triple agonists of PPAR α, β(δ), and γ and useful as insulin resistance ameliorants, preventives and/or remedies for diabetes, fragile X syndrome, diabetes complications, hyperlipidemia, obesity, digestive tract diseases, and cancer. The digestive tract (gastrointestinal) diseases include (1) gastrointestinal inflammations such as ulcerative colitis, Crohn's disease, pancreatitis, and gastritis, (2) gastrointestinal proliferative diseases such as gastrointestinal benign tumor, polyp, hereditary polyposis, colon cancer, rectal cancer, and stomach cancer, and (3) gastrointestinal ulcer. They are also preventives and/or remedies for angina pectoris and myocardial infarction and sequelae thereof, senile dementia, and cerebral vascular dementia based on the improvement effects on energy metabolism. These compds. are also useful as hypolipidemics, anti-osteoporosis agents, antiinflammatory agents, and immunomodulators. For example, 3-[4-methoxy-3-[[[4-methyl-2-(4-chlorophenyl)-1,3-thiazol-5-yl]carbonyl]amino]methyl]phenyl]benzoic acid (II) showed EC₅₀ of <0.0001, 0.176, and 0.711 for the transcription activity of human PPAR in host CV-1 cells transfected with GAL4-PPAR LBD chimera expression vector.

- ST heterocyclecarboxylic acid prepn agonist peroxisome proliferator activated receptor; benzoic acid prepn PPAR agonist; phenylalkanoic acid prepn PPAR agonist; insulin resistance ameliorant preventive remedy benzoic acid prepn; fragile X syndrome ameliorant preventive remedy carboxylic acid prepn; diabetes complication preventive remedy phenylalkanoic acid prepn; hyperlipidemia preventive remedy phenylalkanoic acid prepn; obesity digestive tract disease preventive remedy phenylalkanoic acid prepn; cancer preventive remedy phenylalkanoic acid prepn; hypolipidemic phenylalkanoic acid prepn; antiosteoporosis agent phenylalkanoic acid prepn; antiinflammatory immunomodulator phenylalkanoic acid prepn; thiazolylcarbonylaminomethylphenylbenzoic acid prepn PPAR agonist
- IT Intestine, disease
(Crohn's; preparation of heterocyclecarboxylic acid, benzoic acid, and phenylalkanoic acid derivs. as agonists of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) for prevention and/or treatment of diseases)
- IT Heart, disease
(angina pectoris; preparation of heterocyclecarboxylic acid, benzoic acid, and phenylalkanoic acid derivs. as agonists of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) for prevention and/or treatment of diseases)
- IT Digestive tract, disease
(benign tumor such as polyps; preparation of heterocyclecarboxylic acid, benzoic acid, and phenylalkanoic acid derivs. as agonists of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) for prevention and/or treatment of diseases)
- IT Intestine, neoplasm
(colon; preparation of heterocyclecarboxylic acid, benzoic acid, and phenylalkanoic acid derivs. as agonists of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) for prevention and/or treatment of diseases)
- IT Intestine, neoplasm
(colorectal; preparation of heterocyclecarboxylic acid, benzoic acid, and

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.